

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-265381

(43) 公開日 平成10年(1998)10月6日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

識別記号

F I

A 6 1 K 31/365

A B N

A 6 1 K 31/365

A B N

C 0 7 D 493/04

1 1 1

C 0 7 D 493/04

1 1 1

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 19 頁)

(21) 出願番号 特願平9-69340

(22) 出願日 平成9年(1997)3月24日

(71) 出願人 000001856

三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号

(72) 発明者 池田 正浩

宮崎県宮崎市本郷北方4077-4 池田ファ

ミリーゼーション E-202

(72) 発明者 島田 葉子

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株  
式会社内

(74) 代理人 弁理士 大野 彰夫 (外2名)

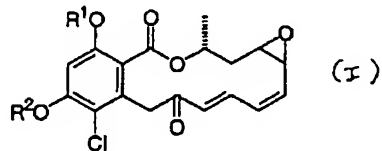
(54) 【発明の名称】 血管再狭窄予防剤

(57) 【要約】

【課題】経皮的冠動脈血管形成術後の血管再狭窄の予防剤を提供する。

【解決手段】一般式

【化1】

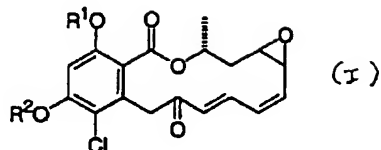


〔式中、 $R^1$  及び  $R^2$  は同一又は異なって、H又は式  $R^3 - CO -$  基 (式中、 $R^3$  はH、置換又は無置換のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アラルキル基、アリール基、アリールオキシ基、複素環基、複素環アルキル基、環状アルキル基、環状アルケニル基、アリール部が縮環した炭素数3乃至8個のシクロアルキル基) を示す。〕を有効成分とする血管再狭窄予防剤。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】一般式

## 【化1】



【式中、R¹ 及び R² は同一又は異なって、水素原子又は式 R³ -CO-基（式中、R³ は水素原子、炭素数1乃至50個のアルキル基、炭素数2乃至30個のアルケニル基、炭素数2乃至10個のアルキニル基、炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至6個のアルキル部からなるアラルキル基、炭素数6乃至14個のアリール基、炭素数6乃至14個のアリールオキシ基、5乃至6員環の複素環基、5乃至6員環の複素環部と炭素数1乃至4個のアルキル部からなる複素環アルキル基、炭素数3乃至8個の環状アルキル基、炭素数5乃至8個の環状アルケニル基、又は炭素数6乃至10個のアリール部が縮環した炭素数3乃至8個のシクロアルキル基であり、各基は下記A群から選択された置換部分を有していてもよい。）を示す。】を有するラディシコールもしくはその誘導体またはその薬理上許容される塩を有効成分とする血管再狭窄予防剤。

【A群】ヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、炭素数1乃至20個のアルコキシ、6乃至10個のアリール、6乃至10個のアリールオキシ、炭素数1乃至20個の脂肪族アシルオキシ、アミノ、炭素数1乃至4個のアルキルを1乃至2個有するアルキルアミノ、炭素数1乃至20個の脂肪族アシルを1乃至2個有する脂肪族アシルアミノ、保護されたアミノ、ニトロ、カルボキシ、保護されたカルボキシ、炭素数1乃至20個のアルコキシカルボニル、カルバモイル、メルカプト、保護されたメルカプト、炭素数1乃至20個のアルキルチオ、炭素数6乃至10個のアリール部分と炭素数1乃至4個のアルキル部分からなるアラルキルチオ、炭素数6乃至10個のアリール部分と炭素数1乃至4個のアルキル部分からなるアラルキルジチオ、炭素数6乃至10個のアリールチオ、炭素数1乃至20個のアルキルジチオ、炭素数1乃至20個のアルキルスルフィニル、炭素数6乃至10個のアリールスルフィニル、炭素数1乃至20個のアルキルスルホニル、炭素数6乃至10個のアリールスルホニル、シアノ、炭素数1乃至20個の脂肪族アシル、カルバモイルオキシ、5乃至6員環の複素環、ハロゲン原子。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明はラディシコールまたはその誘導体を有効成分とする血管再狭窄予防剤に関する。

る。

## 【0002】

【従来の技術】経皮的冠動脈血管形成術（percutaneous transluminal coronary angioplasty; 以下「PTCA」と略記する。）は、非侵襲的な虚血性心疾患の治療法として急速に普及してきている。しかし、この形成術を施すと術後3乃至4か月以内に約40%の割合で再狭窄が起こり、この点が大きな問題点となっている。

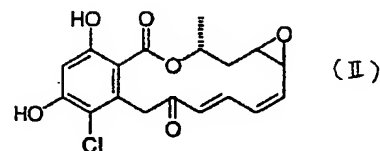
【0003】現在のところ、再狭窄の予防のために、抗凝固剤、抗脂血剤またはアンジオテンシン変換酵素阻害剤等の使用が試みられているが、未だ有用性が立証されたものではなく、予防法の確立は循環器内科における急務の課題となっている。

【0004】血管再狭窄部位では、血管内膜での血管平滑筋細胞の顕著な増殖増進が認められている。従って、この血管平滑筋細胞の増殖を特異的に阻害する化合物には、血管再狭窄の予防効果が期待される。

【0005】一方、ラディシコールは、下記の式Ⅰの構造式

## 【0006】

## 【化2】



【0007】を有する公知の化合物であり【テトラヘロン・レターズ(Tetrahedron Letters), 1964年、365頁参照】抗真菌作用を有することが知られている。また、インビトロで殺細胞活性を示すことも知られている（特公昭43-8718号参照）。また、ラディシコール誘導体が抗腫瘍活性を示すことも知られている（特開平4-226991号参照）。しかるに、ラディシコール又はその誘導体が血管再狭窄予防作用を有することは現在まで知られていない。

## 【0008】

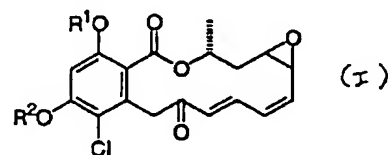
【発明が解決しようとする課題】本発明者はラディシコール又はその誘導体が優れた血管再狭窄予防作用を有することを見出し、本発明を完成した。

## 【0009】

【課題を解決するための手段】本発明は、一般式

## 【0010】

## 【化3】



【0011】【式中、R¹ 及び R² は同一又は異なっ

て、水素原子又は式 $R^3-CO-$ 基(式中、 $R^3$ は水素原子、炭素数1乃至50個のアルキル基、炭素数2乃至30個のアルケニル基、炭素数2乃至10個のアルキニル基、炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至6個のアルキル部からなるアラルキル基、炭素数6乃至14個のアリール基、炭素数6乃至14個のアリールオキシ基、5乃至6員環の複素環基、5乃至6員環の複素環部と炭素数1乃至4個のアルキル部からなる複素環アルキル基、炭素数3乃至8個の環状アルキル基、炭素数5乃至8個の環状アルケニル基、又は炭素数6乃至10個のアリール部が縮環した炭素数3乃至8個のシクロアルキル基であり、各基は下記A群から選択された置換部分を有していてもよい。)を示す。)を有するラディシコールもしくはその誘導体またはその薬理上許容される塩を有効成分とする血管再狭窄予防剤に関する。

【0012】[A群] ヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、炭素数1乃至20個のアルコキシ、6乃至10個のアリール、6乃至10個のアリールオキシ、炭素数1乃至20個の脂肪族アシルオキシ、アミノ、炭素数1乃至4個のアルキルを1乃至2個有するアルキルアミノ、炭素数1乃至20個の脂肪族アシルを1乃至2個有する脂肪族アシルアミノ、保護されたアミノ、ニトロ、カルボキシ、保護されたカルボキシ、炭素数1乃至20個のアルコキシカルボニル、カルバモイル、メルカプト、保護されたメルカプト、炭素数1乃至20個のアルキルチオ、炭素数6乃至10個のアリール部分と炭素数1乃至4個のアルキル部分からなるアラルキルチオ、炭素数6乃至10個のアリール部分と炭素数1乃至4個のアルキル部分からなるアラルキルジチオ、炭素数6乃至10個のアリールチオ、炭素数1乃至20個のアルキルジチオ、炭素数1乃至20個のアルキルスルフィニル、炭素数6乃至10個のアリールスルフィニル、炭素数1乃至20個のアルキルスルホニル、炭素数6乃至10個のアリールスルホニル、シアノ、炭素数1乃至20個の脂肪族アシル、カルバモイルオキシ、5乃至6員環の複素環、ハロゲン原子。

【0013】前記一般式(1)において、 $R^3$ の炭素数1乃至50個のアルキル基としては、例えばメチル、エチル、nプロピル、1-メチルエチル、nブチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、1, 1-ジメチルエチル、nペンチル、3-メチルブチル、2, 2-ジメチルプロピル、1, 1-ジメチルプロピル、n-ヘキシル、1-メチルペンチル、4-メチルペンチル、n-ヘプチル、1-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、3-エチルペンチル、n-オクチル、2-メチルヘプチル、6-メチルヘプチル、2-エチルヘキシル、2-エチル-3-メチルペンチル、3-エチル-2-メチルペンチル、n-ノニル、2-メチルオクチル、7-メチルオクチル、4-エチルヘプチル、3-エチル-2-メチルヘキシル、2-エチル-1-

-メチルヘキシル、n-デシル、2-メチルノニル、8-メチルノニル、5-エチルオクチル、3-エチル-2-メチルヘプチル、3, 3-ジエチルヘキシル、n-ウンデシル、2-メチルデシル、9-メチルデシル、4-エチルノニル、3, 5-ジメチルノニル、3-プロピルオクチル、5-エチル-4-メチルオクチル、1-ベンチルヘキシル、n-ドデシル、1-メチルウンデシル、10-メチルウンデシル、3-エチルデシル、5-プロピルノニル、3, 5-ジエチルオクチル、n-トリデシル、11-メチルドデシル、7-エチルウンデシル、4-プロピルデシル、5-エチル-3-メチルデシル、3-ベンチルオクチル、n-テトラデシル、12-メチルトリデシル、8-エチルドデシル、6-プロピルウンデシル、4-ブチルデシル、2-ベンチルノニル、n-ペンタデシル、13-メチルテトラデシル、10-エチルトリデシル、7-プロピルドデシル、5-エチル-3-メチルドデシル、4-ベンチルデシル、1-ヘキシルノニル、n-ヘキサデシル、14-メチルペンタデシル、6-エチルテトラデシル、4-プロピルトリデシル、2-ブチルドデシル、n-ヘプタデシル、15-メチルヘキサデシル、7-エチルペンタデシル、3-プロピルテトラデシル、5-ベンチルドデシル、n-オクタデシル、16-メチルヘプタデシル、5-プロピルペンタデシル、n-ノナデシル、17-メチルオクタデシル、4-エチルヘプタデシル、アイコシル、18-メチルノナデシル、3-エチルオクタデシル、ヘニコシル、ドコシニル、トリコシニル、テトラコシニル、ペンタコシニル基などがあげられ、好適には、炭素数1乃至25個のものがあげられ、さらに好適には、炭素数9乃至22個のものがあげられる。

【0014】 $R^3$ の炭素数2乃至30個のアルケニル基としては、例えばビニル、アリル、1-プロベニル、2-メチル-1-プロベニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、1-ヘキセニル、1-ヘプテニル、1-オクテニル、8-ノネイル、1-デセニル、9-デセニル、8-トリデセニル、シス-8-ペンタデセニル、トランス-8-ペンタデセニル、8-ヘプタデセニル、8-ヘプタデセニル、8, 11-ヘプタデカジエニル、8, 11, 14-ヘプタデカトリエニル、4, 7, 11, 14-ノナデカテトラエニル、2, 6-ジメチル-8-(2, 6, 6-トリメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-1, 3, 5, 7-ノナテトラエン-1-イル基などがあげられ、好適には、炭素数2乃至25個のものがあげられ、さらに好適には、炭素数9乃至22個のものがあげられる。 $R^3$ の炭素数2乃至10個のアルキニル基としては、例えば、エチニル、1-プロビニル、1-ヘプチニル、1-オクチニル、1-デシニル基などがあげられ、好適には、炭素数2乃至10個のものがあげられ、さらに好適には、炭素数8乃至10個のものがあげられる。

【0015】 $R^3$  の炭素数6乃至10個のアリール部と炭素数1乃至6個のアルキル部からなるアラルキル基としては、例えば、フェニルメチル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルベンチル、ナフチルメチル基などがあげられ、好適にはフェニルメチル、フェニルエチル基である。

【0016】 $R^3$  のアリール基及びアリールオキシ基のアリール部分としては例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、1-フェナントリルなどがあげられ、好適にはフェニルである。

【0017】 $R^3$  の複素環基としては、例えばチオフェン、フラン、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、ピロール、ビリジン、ビリダジン、イミダゾール、チアゾリン、オキサゾリン、イソキサゾリン、イソチアゾリン、ピロリジン、ピペラジン、モルホリン、ピペラジン、ジオキソピペラジン、ピロリドン、ピペリドン基などがあげられ、好適にはチオフェン、フラン、ビリジンである。

【0018】 $R^3$  の複素環アルキル基の複素環部分としては、たとえば前述した複素環があげられ、好適にはチオフェン、フラン、ビリジンであり、そのアルキル部分としては、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチルなどの炭素数1乃至4個のものがあげられ、好適にはプロピル、ブチルである。

【0019】 $R^3$  の炭素数3乃至8個の環状アルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロベンチル、シクロオクチル基があげられ、好適には炭素数5乃至6個のものである。

【0020】 $R^3$  の炭素数5乃至8個の環状アルケニルとしては、1-シクロペンテン-1-イル、2-シクロペンテン-1-イル、1-シクロヘキセン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロヘプテン-1-イル、2-シクロヘプテン-1-イル、1-シクロオクテン-1-イル、3-シクロオクテン-1-イル基などがあげられ、好適には1-シクロペンテン-1-イル、1-シクロヘキセン-1-イルである。

【0021】 $R^3$  のアリール部と縮環したシクロアルキル基としては、インダニル、テトラヒドロナフチルなどがあげられる。

【0022】また、以上に示したアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、アリールオキシ、複素環、複素環アルキル、環状アルキル、環状アルケニル基及びアリールと縮環したシクロアルキル基には任意の位置に同一又は異なる1乃至3個の置換分が存在してもよく、その置換分としては、ヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アシルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、保護されたアミノ、ニトロ、カルボキシ、保護さ

れたカルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、メルカプト、保護されたメルカプト、アルキルチオ、アラルキルチオ、アラルキルジチオ、アリールチオ、アルキルジチオ、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、シアノ、脂肪族アシル、カルバモイルオキシ、複素環またはハロゲン原子があげられる。

【0023】前記の置換分のアルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキルチオ、アルキルジチオ、アルキルスルフィニルおよびアルキルスルホニルのアルキル部分は、炭素数1乃至20個の直鎖又は分枝鎖のアルキルであり、例えば、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、1-メチルエチル、 $n$ -ブチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、1, 1-ジメチルエチル、 $n$ -ペンチル、3-メチルブチル、2, 2-ジメチルプロピル、1, 1-ジメチルプロピル、 $n$ -ヘキシル、1-メチルベンチル、4-メチルベンチル、 $n$ -ヘプチル、1-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、3-エチルベンチル、 $n$ -オクチル、2-メチルヘプチル、6-メチルヘプチル、2-エチルヘキシル、2-エチル-3-メチルベンチル、3-エチル-2-メチルベンチル、 $n$ -ノニル、2-メチルオクチル、7-メチルオクチル、4-エチルヘプチル、3-エチル-2-メチルヘキシル、2-エチル-1-メチルヘキシル、 $n$ -デシル、2-メチルノニル、8-メチルノニル、5-エチルオクチル、3-エチル-2-メチルヘプチル、3, 3-ジエチルヘキシル、 $n$ -ウンデシル、2-メチルデシル、9-メチルデシル、4-エチルノニル、3, 5-ジメチルノニル、3-プロピルオクチル、5-エチル-4-メチルオクチル、 $n$ -ドデシル、1-メチルウンデシル、10-メチルウンデシル、3-エチルデシル、5-プロピルノニル、3, 5-ジエチルオクチル、 $n$ -トリデシル、11-メチルドデシル、7-エチルウンデシル、4-プロピルデシル、5-エチル-3-メチルデシル、3-ベンチルオクチル、 $n$ -テトラデシル、12-メチルトリデシル、8-エチルドデシル、6-プロピルウンデシル、4-ブチルデシル、2-ベンチルノニル、 $n$ -ペンタデシル、13-メチルテトラデシル、10-エチルトリデシル、7-プロピルドデシル、5-エチル-3-メチルドデシル、4-ベンチルデシル、 $n$ -ヘキサデシル、14-メチルペンタデシル、6-エチルテトラデシル、4-プロピルトリデシル、2-ブチルドデシル、 $n$ -ヘプタデシル、15-メチルヘキサデシル、7-エチルペンタデシル、3-プロピルテトラデシル、5-ベンチルドデシル、 $n$ -オクタデシル、16-メチルヘプタデシル、5-プロピルペンタデシル、 $n$ -ノナデシル、17-メチルオクタデシル、4-エチルヘプタデシル、アイコシル、18-メチルノナデシル、3-エチルオクタデシルなどがあげられ、好適には、炭素数1乃至20個のものがあげられ、さらに好適には、炭

炭数1乃至17個のものがあげられる。

【0024】前記の置換分のアルキルアミノのアルキル部分としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなどがあげられる。

【0025】前記の置換分のアリール、アリールオキシ、アリールチオ、アリールスルフィニル及びアリールスルホニルのアリール部分としては、例えば、フェニル、ナフチルなどがあげられる。

【0026】前記の置換分の脂肪族アシル、脂肪族アシルオキシ及び脂肪族アシルアミノのアシル部分は炭素数1乃至20個の直鎖又は分枝鎖のアシルであり、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ヒバロイル、ヘキサノイル、2-メチルペンタノイル、2-エチルブチリル、ヘプタノイル、2-メチルヘキサノイル、4-メチルヘキサノイル、2-エチルペンタノイル、オクタノイル、2-メチルヘプタノイル、4-メチルヘプタノイル、2-エチルヘキサノイル、ノナノイル、2-メチルオクタノイル、5-メチルオクタノイル、2-エチルヘプタノイル、ノニルカルボニル、デシルカルボニル、3-メチルノニルカルボニル、8-メチルノニルカルボニル、3-エチルオクチルカルボニル、3,7-ジメチルオクチルカルボニル、ウンデシルカルボニル、ドデシルカルボニル、トリデシルカルボニル、テトラデシルカルボニル、ペンタデシルカルボニル、ヘキサデシルカルボニル、1-メチルペンタデシルカルボニル、14-メチルペンタデシルカルボニル、13,13-ジメチルテトラデシルカルボニル、ヘプタデシルカルボニル、15-メチルヘキサデシルカルボニル、オクタデシルカルボニル、1-メチルヘプタデシルカルボニル、ノナデシルカルボニル、アイコシルカルボニルなどがあげられ、好適には炭素数1乃至17個のものである。

【0027】前記の置換分のアラルキルチオ、アラルキルジチオのアラルキル部分としては例えば、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチルなどがあげられる。

【0028】前記の置換分の複素環としては、例えば、チオフエン、フラン、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、ピロール、ピリジン、ピリダジン、イミダゾール、チアゾリン、オキサゾリン、イソキサゾリン、イソチアゾリン、ピロリジン、ピベラジン、モルホリン、ピベラジン、ジオキソピベラジン、ピロリドン、ピベリドンなどがあげられ、好適にはチオフエン、フラン、ピリジンである。

【0029】前記の置換分のハロゲン原子としては、弗素原子、塩素原子、臭素原子、沃素原子があげられ、好適には弗素原子、塩素原子、臭素原子である。

【0030】前記の置換分が、アリール又は複素環を含む場合には、その環上に炭素数1乃至7個の直鎖又は分枝鎖のアルキル部分を有していてもよい。

【0031】保護されたヒドロキシの保護部分としては、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ヒバロイル、バレリル、イソバレリル、オクタノイル、ラウロイル、ミリストイル、トリデカノイル、パルミトイル、ステアロイルのようなアルキルカルボニル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチルのようなハロゲン化アルキルカルボニル、メトキシアセチルのような低級アルコキシアルキルカルボニル、(E)-2-メチル-2-ブテノイルのような不飽和アルキルカルボニル等の脂肪族アシル；ベンゾイル、 $\alpha$ -ナフトイル、 $\beta$ -ナフトイルのようなアリールカルボニル、2-ブロモベンゾイル、4-クロロベンゾイルのようなハロゲン化アリールカルボニル、2,4,6-トリメチルベンゾイル、4-トルオイルのような低級アルキル化アリールカルボニル、4-アニソイルのような低級アルコキシ化アリールカルボニル、4-ニトロベンゾイル、2-ニトロベンゾイルのようなニトロ化アリールカルボニル、2-(メトキシカルボニル)ベンゾイルのような低級アルコキシカルボニル化アリールカルボニル、4-フェニルベンゾイルのようなアリール化アリールカルボニル等の芳香族アシル；テトラヒドロピラン-2-イル、3-ブロモテトラヒドロピラン-2-イル、4-メトキシテトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロチオピラン-2-イル、4-メトキシテトラヒドロチオピラン-4-イルのようなテトラヒドロピラン又はテトラヒドロチオピラン；テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロチオフエン-2-イルのようなテトラヒドロフラン又はテトラヒドロチエニル；トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、メチルジ-*tert*-ブチルシリル、トリイソプロピルシリルのようなトリ低級アルキルシリル、ジフェニルメチルシリル、ジフェニルブチルシリル、ジフェニルイソプロピルシリル、フェニルジイソプロピルシリルのような1乃至2個のアリールで置換されたトリ低級アルキルシリル等のシリル；メトキシメチル、1,1-ジメチル-1-メトキシメチル、エトキシメチル、プロボキシメチル、イソプロボキシメチル、ブトキシメチル、*tert*-ブトキシメチルのような低級アルコキシメチル、2-メトキシエトキシメチルのような低級アルコキシ化低級アルコキシメチル、2,2,2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチルのようなハロゲン化低級アルコキシメチル等のアルコキシメチル；1-メチルチオメチルなどの低級アルキルチオメチル；1-エトキシエチル、1-(イソプロボキシ)エチルのような低級アルコキシ化エチル、2,2,2-トリクロロエチルのようなハロゲン化エチル、2-(フェニルゼレネニル)エチルのようなアリールゼレネニル化エチル等の置換エチル；ベンジル、 $\alpha$ -ナフチルメチル、 $\beta$ -ナフ

チルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、 $\alpha$ -ナフチルジフェニルメチル、9-アンスリルメチルのような1乃至3個のアリールで置換された低級アルキル、4-メチルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、3, 4, 5-トリメチルベンジル、4-メトキシベンジル、4-メトキシフェニルジフェニルメチル、4, 4'-ジメトキシトリフェニルメチル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、4-クロロベンジル、4-ブロモベンジル、4-シアノベンジル、4-シアノベンジルフェニルメチル、ビス(2-ニトロフェニル)メチル、ピペロニルのような低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノでアリール環が置換された1乃至3個のアリールで置換された低級アルキル等のアラルキル；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニルのような低級アルコキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニルのようなハロゲン又はトリ低級アルキルシリルで置換された低級アルコキシカルボニル等のアルコキシカルボニル；ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニルのようなアルケニルオキシカルボニル；ベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3, 4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニル、フルオレニルオキシカルボニルのような、1乃至2個の低級アルコキシ又はニトロでアリール環が置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニル；トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、n-ブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、メチルジ-n-ブチルシリル、トリイソプロピルシリルのようなトリ低級アルキルシリル、ジフェニルメチルシリル、ジフェニルブチルシリル、ジフェニルイソプロピルシリル、フェニルジイソプロピルシリルのような1乃至2個のアリールで置換されたトリ低級アルキルシリル等のシリル；ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、 $\alpha$ -ナフチルメチル、 $\beta$ -ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、 $\alpha$ -ナフチルジフェニルメチル、9-アンスリルメチルのような1乃至3個のアリールで置換された低級アルキル、4-メチルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、3, 4, 5-トリメチルベンジル、4-メトキシベンジル、4-メトキシフェニルジフェニルメチル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、4-クロロベンジル、4-ブロモベンジル、4-シアノベンジル、4-シアノベンジルジフェニルメチル、ビス(2-ニトロフェニル)メチル、ピペロニルのような低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノでアリール環が置換された1乃至3個のアリールで置換された低級アルキル等のアラルキル；又はN, N-ジメチルアミノメチレン、ベンジリデン、4-メトキシベンジリデン、4-ニトロベンジリデン、サリシリデン、5-クロロサリシリデン、ジフェニルメチレン、(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)フェニルメチレンのようなシッフ塩基を形成する置換されたメチレンがあげられる。

【0032】保護されたアミノの保護部分としては、通常アミノの保護部分として使用するものであれば限定はないが、好適には、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ヒバロイル、バレリル、イソバレリル、オクタノイル、ラウロイル、ミリストイル、トリデカノイル、パルミトイル、ステアロイルのようなアルキルカルボニル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチルのようなハロゲン化脂肪族アシル、メトキシアセチルのような低級アルコキシ脂肪族アシル、(E)-2-メチル-2-ブテノイルのような不飽和脂肪族アシル等の脂肪族アシル；ベンゾイル、 $\alpha$ -ナフトイル、 $\beta$ -ナフトイルのようなアリールカルボニル、2-ブロモベンゾイル、4-クロロベンゾイルのようなハロゲン化アリールカルボニル、2, 4, 6-トリメチルベンゾイル、4-トルオイルのような低級アルキル化アリールカルボニル、4-アニソイルのような低級アルコキシ化アリールカルボニル、4-ニトロベンゾイル、2-ニトロベンゾイルのようなニトロ化アリールカ

ルボニル、2-(メトキシカルボニル)ベンゾイルのような低級アルコキシカルボニル化アリールカルボニル、4-フェニルベンゾイルのようなアリール化アリールカルボニル等の芳香族アシル；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニルのような低級アルコキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニルのようなハロゲン又はトリ低級アルキルシリルで置換された低級アルコキシカルボニル等のアルコキシカルボニル；ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニルのようなアルケニルオキシカルボニル；ベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3, 4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニル、フルオレニルオキシカルボニルのような、1乃至2個の低級アルコキシ又はニトロでアリール環が置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニル；トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、n-ブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、メチルジ-n-ブチルシリル、トリイソプロピルシリルのようなトリ低級アルキルシリル、ジフェニルメチルシリル、ジフェニルブチルシリル、ジフェニルイソプロピルシリル、フェニルジイソプロピルシリルのような1乃至2個のアリールで置換されたトリ低級アルキルシリル等のシリル；ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、 $\alpha$ -ナフチルメチル、 $\beta$ -ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、 $\alpha$ -ナフチルジフェニルメチル、9-アンスリルメチルのような1乃至3個のアリールで置換された低級アルキル、4-メチルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、3, 4, 5-トリメチルベンジル、4-メトキシベンジル、4-メトキシフェニルジフェニルメチル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、4-クロロベンジル、4-ブロモベンジル、4-シアノベンジル、4-シアノベンジルジフェニルメチル、ビス(2-ニトロフェニル)メチル、ピペロニルのような低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノでアリール環が置換された1乃至3個のアリールで置換された低級アルキル等のアラルキル；又はN, N-ジメチルアミノメチレン、ベンジリデン、4-メトキシベンジリデン、4-ニトロベンジリデン、サリシリデン、5-クロロサリシリデン、ジフェニルメチレン、(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)フェニルメチレンのようなシッフ塩基を形成する置換されたメチレンがあげられる。

【0033】保護されたメルカプトの保護部分としては、例えばベンジル、p-メトキシベンジル、p-ニトロベンジルのようなアラルキル；ジフェニルメチル、4, 4'-ジメトキシジフェニルメチル、トリチルのようなアリールメチル；2-テトラヒドロピラニルのよう

なビラニル；アセチル、ベンゾイルのような脂肪族又は芳香族アシル；ベンジルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニルのようなアラキルオキシカルボニル；t-ブトキシカルボニル基のようなアルコキシカルボニル；S-2-ビリジンスルフェニル、S-3-ニトロ-2-ビリジンスルフェニルのようなビリジンスルフェニルなどがあげられる。

【0034】保護されたカルボキシの保護部分としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシルのような低級アルキル；2, 2, 2-トリクロロエチル、2-ブロモエチル、2-クロロエチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジブロモエチルのようなハロゲン低級アルキル；ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、 $\alpha$ -ナフチルメチル、 $\beta$ -ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、 $\alpha$ -ナフチルジフェニルメチル、9-アンスリルメチルのような1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル、4-メチルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、3, 4, 5-トリメチルベンジル、4-メトキシベンジル、4-メトキシフェニルジフェニルメチル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、4-クロロベンジル、4-ブロモベンジル、4-シアノベンジル、4-シアノベンジルジフェニルメチル、ビス(2-ニトロフェニル)メチル、ピペロニルのような、低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ、ハロゲン又はシアノでアリール環が置換された1乃至3個のアリールで置換された低級アルキル及びメトキシメチル、1, 1-ジメチル-1-メトキシメチル、エトキシメチル、n-プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、n-ブトキシメチル、t-ブトキシメチルのような低級アルコキシメチル、2-メトキシエトキシメチルのような低級アルコキシ化低級アルコキシメチル、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチルのようなハロゲン化低級アルコキシメチル等のアルコキシメチル；1-エトキシエチル、1-メチル-1-メトキシエチル、1-(イソプロポキシ)エチルのような低級アルコキシ化エチル、2, 2, 2-トリクロロエチルのようなハロゲン化エチル、2-(フェニルゼレニル)エチルのようなアリールゼレニル化エチル等の置換エチル；アセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、ヒバロイルオキシメチルのような脂肪族アシルオキシメチル；1-メトキシカルボニルオキシエチル、1-エトキシカルボニルオキシエチル、1-プロポキシカルボニルオキシエチル、1-イソプロポキシカルボニルオキシエチル、1-ブトキシカルボニルオキシエチル、1-イソブトキシカルボニルオキシエチル、1-シクロヘキシルオキシカルボニルオキシエチルのような1-低級アルコキシカルボニルオキシエチル；シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ(シクロヘキシル)

メチル；フタリジル；(2-オキソ-5-メチル-1, 3-ジオキサレン-4-イル)メチル等の生体に投与する際のプロドラッグ化のための生体内で加水分解され易いカルボキシの保護部分を挙げることができる。

【0035】本発明の前記一般式(I)を有する化合物は、常法に従って薬理上許容される塩にすることができる。前記一般式(I)を有する化合物の薬理上許容される塩としては、該化合物に比べて医学的に使用され、薬理上受け入れられるものであれば特に限定はない。

【0036】そのような塩として、例えばフッ化水素塩、塩酸、臭化水素塩、沃化水素塩のようなハロゲン化水素酸の塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐酸塩のような無機酸塩；メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、エタンスルホン酸のような低級アルカンスルホン酸の塩；ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸のようなアリールスルホン酸の塩；グルタミン酸、アスパラギン酸のようなアミノ酸の塩、酢酸、フマル酸、酒石酸、蔞酸、マレイン酸、リンゴ酸、コハク酸、安息香酸、マンデル酸、アスコルビン酸、乳酸、グルコン酸、クエン酸のようなカルボン酸の塩を挙げることができる。

【0037】更に前記一般式(I)を有する化合物は、常法に従って金属塩にすることができる。そのような塩としては例えばリチウム、ナトリウム、カリウムのようなアルカリ金属の塩；カルシウム、バリウム、マグネシウムのようなアルカリ土類金属の塩；アルミニウム塩；メチルアミン、ジメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミンのような有機塩基；リジン、アルギニンのような塩基性アミノ酸；等の塩を挙げることができる。

【0038】本発明において、前記一般式(I)を有する化合物またはその薬理学上許容される塩が溶剤と物(例えば水和物)を形成する場合には、これらもすべて含むものである。

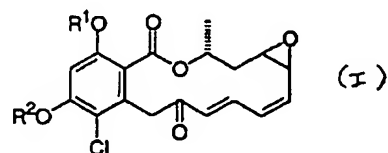
【0039】更に本発明において、生体内において代謝されて前記一般式(I)を有する化合物またはその塩に変換される化合物、いわゆるプロドラッグもすべて含むものである。

【0040】本発明の化合物のうちラディシコールは、特公昭43-8718号記載の方法で製造することができる。

また、本発明の化合物のうち、

【0041】

【化4】



【0042】(式中、 $R^1$  及び  $R^2$  は前述したものと同意義を示す。ただし、 $R^1$  または  $R^2$  が同時に水素原子である場合を除く。)を有する化合物は、特開平4-226991号記載の方法で製造することができる。

【0043】本発明によって得られる前記一般式(I)を

有する化合物としては例えば表1に示す化合物をあげることができる。

【0044】

【表1】

例示化合物		$R^1$	$R^2$
1		H	H
2		$CH_3CH_2CO$	$CH_3CH_2CO$
3		$CH_3CH_2CO$	H
4		H	$CH_3CH_2CO$
5		$CH_3CH_2CH_2CO$	$CH_3CH_2CH_2CO$
6		$CH_3(CH_2)_3CO$	$CH_3(CH_2)_3CO$
7		$CH_3(CH_2)_4CO$	$CH_3(CH_2)_4CO$
8		$CH_3(CH_2)_5CO$	$CH_3(CH_2)_5CO$
9		H	$CH_3(CH_2)_5CO$
10		$CH_3(CH_2)_6CO$	$CH_3(CH_2)_6CO$
11	H	"	"
12		$CH_3(CH_2)_7CO$	$CH_3(CH_2)_7CO$
13		H	"
14		$CH_3(CH_2)_8CO$	$CH_3(CH_2)_8CO$
15		H	$CH_3(CH_2)_8CO$
16		$CH_3(CH_2)_9CO$	$CH_3(CH_2)_9CO$
17		H	"
18		$CH_3(CH_2)_{10}CO$	$CH_3(CH_2)_{10}CO$
19		H	"
20		$CH_3(CH_2)_{11}CO$	$CH_3(CH_2)_{11}CO$
21		H	"
22		$CH_3(CH_2)_{12}CO$	$CH_3(CH_2)_{12}CO$
23		H	"
24		$CH_3(CH_2)_{13}CO$	$CH_3(CH_2)_{13}CO$
25		H	"
26		$CH_3(CH_2)_{14}CO$	$CH_3(CH_2)_{14}CO$
27		$CH_3(CH_2)_{14}CO$	H
28		$CH_3(CH_2)_{14}CO$	$CH_3(CH_2)_{14}CO$
29		H	$CH_3(CH_2)_{14}CO$
30		$CH_3(CH_2)_{15}CO$	$CH_3(CH_2)_{15}CO$
31		$CH_3(CH_2)_{15}CO$	H
32		H	$CH_3(CH_2)_{15}CO$
33		$CH_3(CH_2)_{16}CO$	$CH_3(CH_2)_{16}CO$
34		$CH_3(CH_2)_{16}CO$	H
35		H	$CH_3(CH_2)_{16}CO$
36		$CH_3(CH_2)_{17}CO$	$CH_3(CH_2)_{17}CO$
37		H	$CH_3(CH_2)_{17}CO$
38		$CH_3(CH_2)_{18}CO$	$CH_3(CH_2)_{18}CO$
39		H	$CH_3(CH_2)_{18}CO$
40		$CH_3(CH_2)_{19}CO$	$CH_3(CH_2)_{19}CO$
41		H	$CH_3(CH_2)_{19}CO$
42		$CH_3(CH_2)_{20}CO$	$CH_3(CH_2)_{20}CO$

43	H	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{20}\text{CO}$
44	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CO}$	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CO}$
45	H	"
46	$(\text{CH}_3)_3\text{CCO}$	$(\text{CH}_3)_3\text{CCO}$
47	H	"
48	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CO}$	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CO}$
49	H	"
50	$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCO}$	$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCO}$
51	H	$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCO}$
52	$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCO}$	$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCO}$
53	H	"
54	$\text{C}_2\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCO}$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCO}$
55	H	"
56	$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$	$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$
57	H	$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$
58	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCO}$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCO}$
59	H	"
60	$\text{C}_2\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CO}$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CO}$
61	H	"
62	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCO}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCO}$
63	H	"
64	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}=\text{CHCO}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}=\text{CHCO}$
65	H	"
66	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CO}$	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CO}-$
67	H	"
68	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}(\text{CH}_2)_8\text{CO}$	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}(\text{CH}_2)_8\text{CO}-$
69	H	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}(\text{CH}_2)_8\text{CO}-$
70	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CO}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CO}$
71	H	"
72	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CO}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CO}$
73	H	"
74	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CO}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CO}-$
75	H	"
76	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH})_2-(\text{CH}_2)_7\text{CO}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH})_2-(\text{CH}_2)_7\text{CO}$
77	H	"
78	$\text{CH}_3(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH})_3(\text{CH}_2)_7\text{CO}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH})_3(\text{CH}_2)_7\text{CO}$
79	H	"
80	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH})_3-(\text{CH}_2)_4\text{CO}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH})_3-(\text{CH}_2)_4\text{CO}$
81	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_4(\text{CH}_2)_2\text{CO}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_4(\text{CH}_2)_2\text{CO}$
82	$\text{CH}_3(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH})_6(\text{CH}_2)_2\text{CO}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH})_6(\text{CH}_2)_2\text{CO}$
83	H	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_4(\text{CH}_2)_2\text{CO}$
84	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{C}(\text{OH})\text{H}-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{C}(\text{OH})\text{H}-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}$
85	H	"
86	$\text{HOCH}_2(\text{CH}_2)_{14}\text{CO}$	$\text{HOCH}_2(\text{CH}_2)_{14}\text{CO}$
87	H	"
88	$(4-\text{CH}_3\text{O}-\text{Ph})_2\text{PhC}-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_{14}\text{CO}$	$(4-\text{CH}_3\text{O}-\text{Ph})_2\text{PhC}-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_{14}\text{CO}$
89	H	"
90	$\text{HC}\equiv\text{CCO}$	$\text{HC}\equiv\text{CCO}$

91	H	"
92	$\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CCO}$	$\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CCO}$
93	H	"
94	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{C}\equiv\text{CCO}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{C}\equiv\text{CCO}$
95	H	"
96	$\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CO}$	$\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CO}-$
97	"	H
98	H	$\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CO}-$
99	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$
100	H	"
101	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_9\text{CO}$	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_9\text{CO}$
102	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_{11}\text{CO}$	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_{11}\text{CO}$
103	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_{13}\text{CO}$	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_{13}\text{CO}$
104	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_{15}\text{CO}$	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_{15}\text{CO}$
105	H	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_{13}\text{CO}$
106	$\text{PhOCH}_2\text{CO}$	$\text{PhOCH}_2\text{CO}$
107	H	"
108	$\text{PhCH}_2\text{CO}$	$\text{PhCH}_2\text{CO}$
109	H	"
110	$\text{PhCH}(\text{CH}_3)\text{CO}$	$\text{PhCH}(\text{CH}_3)\text{CO}$
111	H	"
112	$\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$	$\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$
113	H	$\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$
114	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_5\text{CO}$	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_5\text{CO}$
115	$\text{PhCH}=\text{CHCO}$	$\text{PhCH}=\text{CHCO}$
116	H	"
117	$\beta\text{-Np}-(\text{CH}_2\text{CO})$	$\beta\text{-Np}-(\text{CH}_2\text{CO})$
118	H	"
119	$\text{PhCO}$	$\text{PhCO}$
120	H	"
121	2-Fur-CO	2-Fur-CO
122	H	"
123	2-Fur-(CH=CHCO)	2-Fur-(CH=CHCO)
124	3-Thi-CO	3-Thi-CO
125	H	"
126	2-Thi-(CH=CHCO)	2-Thi-(CH=CHCO)
127	3-Thi-CO	H
128	2-Thi-CO	2-Thi-CO
129	H	"
130	2-Thi- $\text{CH}_2\text{CO}$	2-Thi- $\text{CH}_2\text{CO}$
131	H	"
132	4-(2-NH <sub>2</sub> -Thiz)-(CH <sub>2</sub> CO)	4-(2-NH <sub>2</sub> -Thiz)-(CH <sub>2</sub> CO)
133	H	"
134	2-(5-oxo-Pyrd)-CO	2-(5-oxo-Pyrd)-CO
135	H	"
136	3-Isox-CO	3-Isox-CO
137	H	"
138	4-Isox-CO	4-Isox-CO
139	H	"
140	2-(6-oxo-Pip)-CO	2-(6-oxo-Pip)-CO

1 4 1	H	”
1 4 2	$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CO}$	$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CO}$
1 4 3	H	”
1 4 4	$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_5\text{CO}$	$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_5\text{CO}$
1 4 5	H	”
1 4 6	$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_{11}\text{CO}$	$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_{11}\text{CO}$
1 4 7	$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_{11}\text{CO}$	H
1 4 8	$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_{15}\text{CO}$	$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_{15}\text{CO}$
1 4 9	$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_{15}\text{CO}$	H
1 5 0	$\text{TrocNH}(\text{CH}_2)_2\text{CO}$	$\text{TrocNH}(\text{CH}_2)_2\text{CO}$
1 5 1	”	H
1 5 2	$\text{TrocNH}(\text{CH}_2)_5\text{CO}$	$\text{TrocNH}(\text{CH}_2)_5\text{CO}$
1 5 3	”	H
1 5 4	$\text{TrocNH}(\text{CH}_2)_{11}\text{CO}$	$\text{TrocNH}(\text{CH}_2)_{11}\text{CO}$
1 5 5	H	”
1 5 6	$\text{TrocNH}(\text{CH}_2)_{15}\text{CO}$	$\text{TrocNH}(\text{CH}_2)_{15}\text{CO}$
1 5 7	H	”
1 5 8	$\text{AocNH}(\text{CH}_2)_2\text{CO}$	$\text{AocNH}(\text{CH}_2)_2\text{CO}$
1 5 9	H	”
1 6 0	$\text{AocNH}(\text{CH}_2)_5\text{CO}$	$\text{AocNH}(\text{CH}_2)_5\text{CO}$
1 6 1	”	H
1 6 2	$\text{AocNH}(\text{CH}_2)_{11}\text{CO}$	$\text{AocNH}(\text{CH}_2)_{11}\text{CO}$
1 6 3	H	”
1 6 4	$\text{AocNH}(\text{CH}_2)_{15}\text{CO}$	$\text{AocNH}(\text{CH}_2)_{15}\text{CO}$
1 6 5	H	”
1 6 6	$\text{FmocNH}(\text{CH}_2)_{11}\text{CO}$	$\text{FmocNH}(\text{CH}_2)_{11}\text{CO}$
1 6 7	$\text{Ph}_3\text{CSNH}(\text{CH}_2)_{11}\text{CO}$	$\text{Ph}_3\text{CSNH}(\text{CH}_2)_{11}\text{CO}$
1 6 8	$\text{ClCH}_2\text{CO}$	$\text{ClCH}_2\text{CO}$
1 6 9	H	”
1 7 0	$\text{FCH}_2\text{CO}$	$\text{FCH}_2\text{CO}$
1 7 1	H	”
1 7 2	$\text{BrCH}_2\text{CO}$	$\text{BrCH}_2\text{CO}$
1 7 3	H	”
1 7 4	$\text{BrCH}_2\text{CO}$	H
1 7 5	$\text{ICH}_2\text{CO}$	$\text{ICH}_2\text{CO}$
1 7 6	”	H
1 7 7	H	$\text{ICH}_2\text{CO}$
1 7 8	$\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CO}$	$\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CO}$
1 7 9	H	”
1 8 0	$\text{CH}_3\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CO}$	$\text{CH}_3\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CO}$
1 8 1	$\text{CH}_3\text{S}(\text{CH}_2)_9\text{CO}$	$\text{CH}_3\text{S}(\text{CH}_2)_9\text{CO}$
1 8 2	$\text{CH}_3\text{S}(\text{CH}_2)_{11}\text{CO}$	$\text{CH}_3\text{S}(\text{CH}_2)_{11}\text{CO}$
1 8 3	$\text{CH}_3\text{S}(\text{CH}_2)_{15}\text{CO}$	$\text{CH}_3\text{S}(\text{CH}_2)_{15}\text{CO}$
1 8 4	$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CO}$	$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CO}$
1 8 5	H	”
1 8 6	$\text{CH}_3\text{SO}_2(\text{CH}_2)_9\text{CO}$	$\text{CH}_3\text{SO}_2(\text{CH}_2)_9\text{CO}$
1 8 7	$\text{CH}_3\text{SO}_2(\text{CH}_2)_{11}\text{CO}$	$\text{CH}_3\text{SO}_2(\text{CH}_2)_{11}\text{CO}$
1 8 8	$\text{CH}_3\text{SO}_2(\text{CH}_2)_{15}\text{CO}$	$\text{CH}_3\text{SO}_2(\text{CH}_2)_{15}\text{CO}$
1 8 9	$\text{CH}_3\text{SOCH}_2\text{CO}$	$\text{CH}_3\text{SOCH}_2\text{CO}$
1 9 0	H	”

1 9 1	$\text{CH}_3\text{SO}(\text{CH}_2)_9\text{CO}$	$\text{CH}_3\text{SO}(\text{CH}_2)_9\text{CO}$
1 9 2	$\text{CH}_3\text{SO}(\text{CH}_2)_{11}\text{CO}$	$\text{CH}_3\text{SO}(\text{CH}_2)_{11}\text{CO}$
1 9 3	$\text{CH}_3\text{SO}(\text{CH}_2)_{15}\text{CO}$	$\text{CH}_3\text{SO}(\text{CH}_2)_{15}\text{CO}$
1 9 4	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{SCH}_2\text{CO}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{SCH}_2\text{CO}$
1 9 5	H	"
1 9 6	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}\text{SCH}_2\text{CO}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}\text{SCH}_2\text{CO}$
1 9 7	H	"
1 9 8	$\text{PhSCH}_2\text{CO}$	$\text{PhSCH}_2\text{CO}$
1 9 9	H	"
2 0 0	$\text{PhS}(\text{CH}_2)_9\text{CO}$	$\text{PhSCH}_9\text{CO}$
2 0 1	$\text{PhS}(\text{CH}_2)_{11}\text{CO}$	$\text{PhSCH}_{11}\text{CO}$
2 0 2	$\text{PhS}(\text{CH}_2)_{15}\text{CO}$	$\text{PhSCH}_{15}\text{CO}$
2 0 3	$\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CO}$	$\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CO}$
2 0 4	H	"
2 0 5	$\text{PhCH}_2\text{SSCH}_2\text{CO}-$	$\text{PhCH}_2\text{SSCH}_2\text{CO}$
2 0 6	H	"
2 0 7	$\text{PhCH}_2\text{SS}(\text{CH}_2)_9\text{CO}-$	$\text{PhCH}_2\text{SS}(\text{CH}_2)_9\text{CO}$
2 0 8	$\text{PhCH}_2\text{SS}(\text{CH}_2)_{11}\text{CO}-$	$\text{PhCH}_2\text{SS}(\text{CH}_2)_{11}\text{CO}$
2 0 9	$\text{PhCH}_2\text{SS}(\text{CH}_2)_{15}\text{CO}-$	$\text{PhCH}_2\text{SS}(\text{CH}_2)_{15}\text{CO}$
2 1 0	$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{NCH}_2\text{CO}$	$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{NCH}_2\text{CO}$
2 1 1	"	H
2 1 2	$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_9\text{CO}$	$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_9\text{CO}$
2 1 3	$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_{11}\text{CO}$	$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_{11}\text{CO}$
2 1 4	$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_{15}\text{CO}$	$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_{15}\text{CO}$
2 1 5	$4-(1-\text{CH}_3-\text{Piz})-(\text{CH}_2\text{CO})$	$4-(1-\text{CH}_3-\text{Piz})-(\text{CH}_2\text{CO})$
2 1 6	H	"
2 1 7	$4-(1-\text{CH}_3-\text{Piz})-((\text{CH}_2)_{15}\text{CO})$	$4-(1-\text{CH}_3-\text{Piz})-((\text{CH}_2)_{15}\text{CO})$
2 1 8	$(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2)_9\text{CO}$	$(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2)_9\text{CO}$
2 1 9	$(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2)_{11}\text{CO}$	$(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2)_{11}\text{CO}$
2 2 0	$(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2)_{15}\text{CO}$	$(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2)_{15}\text{CO}$
2 2 1	$4-\text{Mor}-(\text{CH}_2\text{CO})$	$4-\text{Mor}-(\text{CH}_2\text{CO})$
2 2 2	"	H
2 2 3	$4-\text{Mor}-((\text{CH}_2)_{15}\text{CO})$	$4-\text{Mor}-((\text{CH}_2)_{15}\text{CO})$
2 2 4	$4-\text{Mor}-((\text{CH}_2)_{15}\text{CO})$	H
2 2 5	$1-\text{Pyrd}-(\text{CH}_2\text{CO})$	$1-\text{Pyrd}-(\text{CH}_2\text{CO})$
2 2 6	H	"
2 2 7	$1-\text{Pyrd}-((\text{CH}_2)_{15}\text{CO})$	$1-\text{Pyrd}-((\text{CH}_2)_{15}\text{CO})$
2 2 8	H	"
2 2 9	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OOC}(\text{CH}_2)_{12}\text{CO}$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OOC}(\text{CH}_2)_{12}\text{CO}$
2 3 0	H	"
2 3 1	$\text{CH}_3\text{OOC}(\text{CH}_2)_{10}\text{CO}$	$\text{CH}_3\text{OOC}(\text{CH}_2)_{10}\text{CO}$
2 3 2	$\text{H}_2\text{NCO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CO}$	$\text{H}_2\text{NCO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CO}$
2 3 3	H	"
2 3 4	$\text{H}_2\text{NCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CO}$	$\text{H}_2\text{NCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CO}$
2 3 5	$\text{H}_2\text{NCO}(\text{CH}_2)_{14}\text{CO}$	$\text{H}_2\text{NCO}(\text{CH}_2)_{14}\text{CO}$
2 3 6	$\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{12}\text{CO}$	$\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{12}\text{CO}$
2 3 7	"	H
2 3 8	$\text{NC}(\text{CH}_2)_{10}\text{CO}$	$\text{NC}(\text{CH}_2)_{10}\text{CO}$
2 3 9	$\text{NC}(\text{CH}_2)_{15}\text{CO}$	$\text{NC}(\text{CH}_2)_{15}\text{CO}$
2 4 0	$\text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}$	$\text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}$

241	H	"
242	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO
243	H	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO
244	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CO	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CO
245	H	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CO
246	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CO	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CO
247	H	"
248	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CO	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CO
249	H	"
250	MEMO(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CO	MEMO(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CO
251	MEMO(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CO	MEMO(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CO
252	MEMO(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CO	MEMO(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CO
253	MOMO(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CO	MOMO(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CO
254	MOMO(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CO	MOMO(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CO
255	MOMO(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CO	MOMO(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CO
256	HS(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO	HS(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO
257	"	H
258	HS(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO	HS(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO
259	"	H
260	HS(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CO	HS(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CO
261	"	H
262	HS(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CO	HS(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CO
263	"	H
264	CH <sub>3</sub> COO(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CO	CH <sub>3</sub> COO(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CO
265	CH <sub>3</sub> COO(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CO	CH <sub>3</sub> COO(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CO
266	CH <sub>3</sub> COO(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CO	CH <sub>3</sub> COO(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CO
267	1-(4-pr-Ph)-CO	1-(4-pr-Ph)-CO
268	H	"
269	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO
270	"	H
271	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO
272	"	H
273	CH <sub>3</sub> COOCH(NHAc)CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CO	CH <sub>3</sub> COOCH(NHAc)CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CO
274	CH <sub>3</sub> COOCH(NHAc)CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CO	CH <sub>3</sub> COOCH(NHAc)CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CO
275	CH <sub>3</sub> COOCH(NHAc)CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CO	CH <sub>3</sub> COOCH(NHAc)CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CO
276	1-Inda-CO	1-Inda-CO
277	"	H
278	1-(4H-cOc)-CO	1-(4H-cOc)-CO
279	"	H
280	PhOC(CH <sub>3</sub> )HCO	PhOC(CH <sub>3</sub> )HCO
281	"	H
282	3-Pyr-(CH=CHCO)	3-Pyr-(CH=CHCO)
283	"	H
284	2-Pyr-(CH <sub>2</sub> CO)	2-Pyr-(CH <sub>2</sub> CO)
285	2-Pyr-(CH <sub>2</sub> CO)	H
286	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> [CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> ]CHCO	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> [CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> ]CHCO
287	H	"
288	[CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> ] <sub>2</sub> CHCO	[CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> ] <sub>2</sub> CHCO
289	H	"
290	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CO	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> CO

291	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{CO}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CO}$
292	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{CO}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CO}$
293	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{CO}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{CO}$
294	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{CO}$	$\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_8\text{CO}$
295	$\text{cPrCO}$	$\text{cPrCO}$
296	H	$\text{cPrCO}$
297	$\text{cBuCO}$	$\text{cBuCO}$
298	H	$\text{cBuCO}$
299	$\text{cPnCO}$	$\text{cPnCO}$
300	H	$\text{cPnCO}$
301	$\text{cPnCO}$	H
302	$\text{cHxCO}$	$\text{cHxCO}$
303	H	$\text{cHxCO}$
304	$\text{cHxCO}$	H
305	$\text{cHpCO}$	$\text{cHpCO}$
306	H	$\text{cHpCO}$
307	$\text{cOcCO}$	H
308	$\text{cOcCO}$	$\text{cOcCO}$
309	H	$\text{cOcCO}$
310	1- $\text{cPen-CO}$	1- $\text{cPen-CO}$
311	H	1- $\text{cPen-CO}$
312	3- $\text{cHex-CO}$	3- $\text{cHex-CO}$
313	H	3- $\text{cHex-CO}$
314	3- $\text{cHex-CO}$	H
315	4- $\text{cHex-CO}$	4- $\text{cHex-CO}$
316	1- $\text{cHex-CO}$	1- $\text{cHex-CO}$
317	1-(2-OH- $\text{cPn}$ )-CO	1-(2-OH- $\text{cPn}$ )-CO
318	"	H
319	1-(4-NH <sub>2</sub> - $\text{cHx}$ )-CO	1-(4-NH <sub>2</sub> - $\text{cHx}$ )-CO
320	"	H
321	1-(2-Cl- $\text{cHx}$ )-CO	1-(2-Cl- $\text{cHx}$ )-CO
322	Retio	Retio
323	H	"
324	Retio	H
325	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CO}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CO}$
326	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CO}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{CO}$
327	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CO}$	$\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_8\text{CO}$
328	$(\text{CH}_3)_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{15}\text{CO}$	$(\text{CH}_3)_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{15}\text{CO}$
329	$\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_9\text{CO}$	$\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_9\text{CO}$
330	$\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{11}\text{CO}$	$\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{11}\text{CO}$
331	$\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{15}\text{CO}$	$\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{15}\text{CO}$

上記表中、Phはフェニル基を、 $\beta$ -Npは $\beta$ -ナフチル基を、Furはフリル基を、Thiはチエニル基を、Thizはチアゾリル基を、Pyr dはピロリジニル基を、Isoxはイソオキサゾリル基を、Pipはピペリジル基を、Trocはトリクロロエトキシカルボニル基を、Aocはアリルオキシカルボニル基を、Fmocはフルオレニルメチルオキシカルボニル基を、Pizはピラジニル基を、Morはモルホリノ基を、MEMはメ

トキシエトキシメチル基を、MOMはメトキシメチル基を、prはプロピル基を、Indaはインダニル基を、Pyrはピリジル基を、 $\text{cPr}$ はシクロプロピル基を、 $\text{cBu}$ はシクロブチル基を、 $\text{cPn}$ はシクロペンチル基を、 $\text{cHx}$ はシクロヘキシル基を、 $\text{cHp}$ はシクロヘプチル基を、 $\text{cOc}$ はシクロオクチル基を、 $\text{cPen}$ はシクロペンテニル基を、 $\text{cHex}$ はシクロヘキセニル基を、Retioはレチノイル基を示す。

【0045】上記、例示化合物のうち、好適なる化合物としては、1、13、15、17、19、21、23、25、28、31、34、36、38、64、66、68、70、72、74、76、78、79、80、82、84、86、99、100、101、102、144、146、152、154、160、162、164、165、179、180、181、184、185、186、189、190、191、198、199、200、205、206、207、210、211、212、215、216、217、218、221、225、227、229、230、232、233、234、236、237、242、244、246、248、249、250、251、252、253、258、260、262、263、264、271、272、273、284、286、288、289、290、291、292、323、324、325、326、327、328及び329があげられる。

【0046】上記、例示化合物のうち、より好適なる化合物としては、1、13、15、17、19、21、23、25、28、31、34、36、38、64、66、68、70、72、74、76、78、79、80、82、84、86、99、100、101、102、144、146、152、154、160、162、164、165、179、180、181、198、199、200、205、230、232、233、234、242、244、246、248、249、250、251、252、253、258、260、262、263、264、284、286、288、289、290、291、292、323、324、325、326、327、328および329があげられる。

【0047】上記、例示化合物のうち、最も好適なる化合物としては、1、13、15、17、19、21、23、25、28、31、34、36、38、64、66、68、70、72、74、76、78、79、80、82、284、286、288、289、290、291、292、323、324、および325があげられる。上記、例示化合物のうち、最適なる化合物としては、1及び28が挙げられる。

【0048】本発明の血管再狭窄予防剤は、人を含む温血動物に対して使用される。その投与形態としては、静脈内注射、皮下注射、筋肉内注射、坐剤などによる非経口投与法、あるいは錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤などによる経口投与法があげられる。非経口投与法として、冠動脈PTCAを行った際に、カテーテルを通じてその局所（冠動脈内）に直接投与する方法も挙げられる。

【0049】その成人に対する投与量は対象疾患、投与経路および投与回数、期間などによって異なるが、通常は1日1乃至100mgを1回または数回に分けて投与する。更にラディシコールまたは及びその誘導体は任意慣用の方法で投与用に調製することができる。従って本発明は医薬として好適なラディシコールまたはその誘導体を含有する製剤、組成物をも包含するものである。注射用組成物は単位投与量アンプル、あるいは多投与量容器中に提供される。組成物は懸濁化剤、安定化剤、分散剤のような添加剤を含んでいてもよく、通常は使用する前に適当な溶媒、例えば発熱物質を含まない滅菌水性媒体で再溶解せしめる粉末であってもよい。このような製剤は例えばラディシコールまたはその誘導体をアセトンに溶解してバイアルに分注し、水を加えて凍結乾燥することによって調製される。さらに経口用組成物は投与に適当な量のラディシコールまたはその誘導体を含有する錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤などによって提供される。

【0050】

【発明の実施の形態】初代培養用ラット血管平滑筋細胞（以下、単に「細胞」という。）は、チャムレイらの方法（Cell Tissue Research 177 巻、503頁、1977年 参照）に従い調製することができる。以下にその概要を述べる。

【0051】雄性ラットを無菌的に左右頸動脈を摘出し、アンフォテリシンやカナマイシン等の抗生物質を含むリン酸緩衝生理食塩水（phosphate-buffered saline；以下PBSとする）で洗浄する。その後頸動脈を切開し、内皮細胞を除去して、実体顕微鏡下で中膜と外膜を分離する。中膜をコラゲナーゼやエラスターゼ等の蛋白質分解酵素で消化した後、組織を細切してアンフォテリシンやカナマイシン等の抗生物質を含むPBSで洗浄し、細胞懸濁液を得ることができる。

【0052】得られた細胞は、ウシ胎児血清（fetal bovine serum；以下「FBS」という。）を含むダルベッコ変法イーグル培地（Dulbecco's modified Eagle medium；以下「DMEM」という。）等の組織培養用の培地中で培養することができる。FBSの濃度は10%が好適であるが、これに限定されない。培養は、37℃、5%炭酸ガス条件下のCO<sub>2</sub> インキュベーターで行うことができる。なお、本発明においては、細胞の培養は、すべてこの条件で行うことができる。

【0053】細胞の継代は、細胞をPBSで洗浄し、トリプシンとエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム（以下、「EDTA・Na<sub>2</sub>」という。）を含むPBSにより細胞を培養用容器より剥離することにより行うことができる。PBS中のトリプシンの濃度は0.17%、EDTA・Na<sub>2</sub>の濃度は1.8 mMが好適であるが、これらに限定されない。

【0054】細胞が平滑筋であるか否かの同定は、当業

者に周知のイムノブロット法及び免疫組織化学法(例えば、Arteriosclerosis and Thrombosis 13巻、1449頁、1993年等を参照)を用いて平滑筋型のアクチン( $\alpha$ -スモースマッスルアクチン)の発現を指標に判定することができる(Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 78巻、298頁、1981年)。

【0055】細胞増殖の測定は、例えば、以下の方法で行うことができる。

【0056】1ないし $5 \times 10^4$ 個細胞/ウェルの細胞密度で24ウェルプレートに細胞を播種後、10%FBSを含有するDMEM中で細胞を培養する。細胞がコンフルエントになった後、細胞周期を同調させるために、まず細胞を0.1%ウシ血清アルブミン(bovine serum albumin;以下「BSA」という。)を含むDMEM(以下、「0.1%BSA-DMEM」という。)で72時間培養する。次にこの無血清培養を施した細胞を、エタノール等の溶媒に溶解した被検化合物をさまざまな濃度で含有し、さらに5%のFBSを含有するDMEM中で18時間培養する。なお、細胞を血清不含有培地から、高濃度血清含有培地へ移して培養する操作を、以下、「血清刺激」という。

【0057】培養後、各ウェルに、最終濃度が $10 \mu\text{M}$ となるように、5-ブromo-2'-デオキシウリジン(5-bromo-2'-deoxy-uridine:以下「BrdU」という。)を加え、さらに24時間培養を続け、培養終了後にその取り込み量を測定する。

【0058】BrdUの取り込み量測定は、例えば、BrdUラベリング・アンド・ディテクション・キット(ベリンガー・マンハイム社製)等の測定キットを用いて行うことができる。すなわち、10%FBSを含むPBSで細胞を洗浄後、固定液(0.5Mの塩酸を含む70%エタノール)を加える。次に5%のスkimミルクを含むPBSで洗浄後、該キットに含まれるヌクレアーゼを加えて37℃で30分間インキュベートする。さらに、5%のスkimミルクを含むPBSで洗浄後、該キットに含まれるペルオキシダーゼ標識抗BrdU抗体Fabフラグメントを加え、37℃で30分間インキュベートし、該キットに含まれる洗浄バッファーで洗浄後、該キットに含まれるペルオキシダーゼの基質を加え、室温で発色反応を行う。反応時間は好適には40乃至50分であり、必要に応じて塩酸希釈液等の反応停止液を加えてもよい。反応終了後、96ウェルマイクロプレートの各ウェルに該反応液を $100 \mu\text{l}$ ずつサンプリングし、490nmにおける吸光度を対照にして、405nmの吸光度をマイクロプレートリーダー(Emax、和光純薬工業(株))にて測定することができる。

【0059】細胞毒性の測定は以下の方法にて行うことができる。

【0060】上記と同じ条件により血清刺激までの操作

を行い、さらに、高濃度血清及び被検化合物を含む培地中での細胞培養を24時間行う。この後、生細胞の脱水素酵素により還元されるテトラゾリウム塩類である2-(4-ロドフェニル)-3-(4-ニトロフェニル)-5-(2,4-ダイスルフェニル)-2H-テトラゾリウム・ナトリウム塩溶液を $30 \mu\text{l}$ /ウェルずつ加え、37℃、5%炭酸ガス条件下の $\text{CO}_2$ インキュベーターで2乃至4時間発色反応を行うことができる。発色反応の終了後、96ウェルマイクロプレートの各ウェルに該反応液を $100 \mu\text{l}$ ずつサンプリングし、650nmにおける吸光度を対照にして、450nmの吸光度をマイクロプレートリーダー(Emax、和光純薬工業(株))にて測定することができる。

【0061】バルーン傷害血管は図1に示される方法で作製することができる。

【0062】すなわち、雄性ラットをペントバルビタール等の麻酔薬で麻酔後、頸部から胸部にかけて剃毛し、アルコールで消毒する。頸部を正中切開し、頸動脈を露出後、頸動脈からカテーテル(PE50、ベクトン・ディッキンソン・アンド・カンパニー)を挿入した。このカテーテルを介して、10%N,N-ジメチルアセトアミド(以下、「DMA」という。)及び10%ポリオキシエチレン・ハイドロジェネイテッド・キャストールオイル60(以下、「HCO60」という。)を含む0.9%の塩化ナトリウム含有生理食塩水(以下、「10%DMA-10%HCO60 生理食塩水」という。)に様々な濃度にて溶解した被検化合物を投与することができる。次に左総頸動脈を露出した後、バルーン付きカテーテルであるフォガティカテーテル(2F)(登録商標:バクスター・ヘルスケア・コーポレーション製)を図1の×印で示す部位から挿入し、大動脈までカテーテルを進める。カテーテル先端が到達したら、引いた時に軽く抵抗を感じる程度にバルーンを膨らませ、そのまま総頸動脈分岐部までカテーテルを引く。この操作をさらに2回繰り返してカテーテルを除き、左外頸動脈近位置を結紮して止血し、内頸動脈への血流の回復を確認する。その後、術部にペニシリン、ストレプトマイシン等の抗生物質溶液を滴下して縫合し、最後に抗生物質の溶液を筋肉注射する。手術後5日目と10日目に、尾静脈注射により、10%DMA-10%HCO60 生理食塩水に溶解した被検化合物を投与する。

【0063】手術から14日後、実験に用いたラットをペントバルビタール等の麻酔薬で麻酔した後、左右頸動脈を摘出し、10%マイルド・ホルムで灌流固定を行った後、パラフィン包埋を行う。薄切した組織切片は、ヘマトキシリン-エオジン染色で染色を行う。染色後、画像解析装置(MRC-600、バイオラッド ラボ社製)で血管内腔、内膜層面積と中膜層面積を測定し、肥厚の程度は血管内膜と血管中膜の面積比で比較することができる。

## 【0064】

【実施例】以下に実施例、試験例及び製剤例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されない。

## 【0065】実施例1. ラディシコール及びジーバルミトイル・ラディシコールの血管平滑筋細胞に与える影響

1) 初代培養用のラット血管平滑筋細胞の調製  
6ないし19週令の雄性スプラグドゥーリー (Sprague-Dawley, 以下「SD.」という。日本SLCより購入) ラットより、チャムレイらの方法 (Cell Tissue Research 177巻, 503頁, 1977年参照) を改良して、初代培養用の細胞を調製した。

【0066】すなわち、ラットをベントバルビタール (50 mg/kg) で麻酔後、無菌的に左右頸動脈を摘出し、アンフォテリシンB 2.5  $\mu$ g/ml、カナマイシン 0.18  $\mu$ g/ml を含むPBS で洗浄した。尚、同濃度のアンフォテリシンBとカナマイシンを含むPBS を、以下単に「PBS-FK」という。その後頸動脈を切開し、ピンセットで内膜面を擦り内皮細胞を除去して、実体顕微鏡下で中膜と外膜を分離した。中膜を1 mg/ml のコラゲナーゼ (ワシントン社より購入)、0.5 mg/ml エラスターゼ (シグマ社より購入) を含むPBS で、37℃、40分消化後、組織を細切してPBS-FKで洗浄し、細胞懸濁液を得た。

【0067】得られた細胞を10% FBS、50単位/ml のペニシリン、50  $\mu$ g/ml のストレプトマイシン、8  $\mu$ g/ml のタイロシンを含むDMEM (以下、FBS を含有するDMEMは「FBS-DMEM」といい、例えば10%のFBSを含むDMEMは、「10%FBS-DMEM」のように表す。) 中に移し、37℃、5%炭酸ガス条件下で、CO<sub>2</sub> インキュベーター中にて培養した。なお、以下の実験において、細胞の培養はすべてこの条件で行なった。

【0068】また、細胞の継代は、培養用容器に付着した細胞をPBS-FKで2回洗浄した後、0.17%トリプシン、1.8 mMのEDTA・Na<sub>2</sub> を含むPBS で細胞を容器から剥離することにより行った。細胞が平滑筋であるか否かの同定は、イムノプロット法及び免疫組織化学法 (Arteriosclerosis and Thrombosis 13巻, 1449頁, 1993年参照) を用いて平滑筋型のアクチン ( $\alpha$ -スモースマッスルアクチン) の発現を指標に判定した (Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 78巻, 298頁, 1981年参照)。

【0069】これにより、実験に用いた全ての細胞が平滑筋細胞であることが確認された。

## 【0070】2) 細胞増殖測定法

ラディシコール (化合物番号1の化合物) 及びジーバルミトイル・ラディシコール (di-palmitoyl radicicol; 化合物番号28の化合物) の血管平滑筋細胞に与える影響は以下の方法で調べた。

【0071】細胞を1.4  $\times 10^4$  個細胞/ウェルの細

胞密度で24ウェルプレートに播種後、10%FBS-DMEM 中で培養した。細胞がコンフルエントとなった後、細胞周期を同調させるために該細胞を0.1%BSA-DMEMで72時間培養した。次にエタノールに溶解したラディシコール及びジーバルミトイル・ラディシコールをさまざまな濃度にて添加した5%FBS-DMEM (培地中のエタノールの最終濃度は1%とした。) 中で細胞を18時間培養した。負のコントロールとしては、1%のエタノールのみを含み、被検化合物を含まない5%FBS-DMEM中で細胞を18時間培養した。

【0072】培養後、各ウェルに最終濃度10  $\mu$ MとなるようにBrdUを加え、24時間後にその取り込み量を測定した。

【0073】BrdUの取り込み量測定は、BrdUラベリング・アンド・ディテクション・キット (ベーリンガー・マンハイム社製) を用いて、以下のように行なった。

【0074】10%FBSを含むPBS で細胞を2回洗浄後、固定液 (70%エタノール、0.5M塩酸) を加えた。次に、5%スキムミルクを含むPBS (以下「5%SM-PBS」という。) で3回洗浄後、該キットに含まれるヌクレアーゼを加えて37℃で30分間保温した。さらに、5%SM-PBSで3回洗浄後、該キットに含まれるペルオキシダーゼ標識抗BrdU抗体Fab フラグメントを加え、37℃で30分間保温し、該キットに含まれる洗浄バッファーで3回洗浄後、該キットに含まれるペルオキシダーゼの基質を加え、室温で発色反応を行った。

【0075】反応開始40分経過後、96ウェルマイクロプレート (メンク社 269620) 上に100  $\mu$ l ずつサンプリングし、490 nm の吸光度を対照にして405 nmでの吸光度をマイクロプレートリーダー (E max、和光純薬工業 (株)) にて測定し、ラディシコール及びジーバルミトイル・ラディシコールの30% 細胞増殖抑制濃度を算出した。

【0076】ラディシコールは0.085  $\mu$ M、ジーバルミトイル・ラディシコールは0.38  $\mu$ Mにて細胞増殖を30%抑制した。

## 【0077】実施例2. ジーバルミトイル・ラディシコールの血管再狭窄予防効果

実験の手順を図1に示した。図中、(A)はラット頸動脈の解剖図、(B)はバルーン障害モデル作成の手技 (B)を表す。図中、左頸動脈露出後は、BaからBdの操作を順番に行なった。1は左頸動脈遠位側に掛けた糸、2は近位側に掛けた糸、3は左総頸動脈に掛けた止血用糸、4はカテーテル挿入部位、矢印はカテーテル挿入方向を示す。

【0078】実験は以下の手順で行った。

【0079】雄性SDラット (13, 15週令) をベントバルビタール (50 mg/kg) で麻酔後、頸部から胸部にかけて剃毛し、アルコールで消毒した。頸部を正中切開し、頸動脈を露出後、頸動脈からカテーテル (PE50、ベクト

ン・ディッキンソン・アンド・カンパニー)を挿入した。

【0080】このカテーテルにて、対照群には10%DMA-10%HC060 生理食塩水を、ジーバルミトイル・ラディシコール投与群には、ジーバルミトイル・ラディシコールを20mg/ml、30 mg/ml または 60 mg/ml の濃度で 10%DMA-10%HC060 生理食塩水に溶解させた溶液を、それぞれ2 ml/kg投与した。

【0081】次に左総頸動脈を露出した後、バルーン付きカテーテルであるフォガティカテーテル(2F)(登録商標、バクスター・ヘルスケア・コーポレーション)を図に×印で示す部位から挿入し、大動脈までカテーテルを進めた。先端が到達したら、引いた時に軽く抵抗を感じる程度にバルーンを膨らませ、そのまま総頸動脈分岐部までカテーテルを引いた。この操作をさらに2回繰り返してカテーテルを除いた後、左外頸動脈近位置を結紮して止血し、内頸動脈への血流の回復を確認した。その後、術部にマイシリンゾル明治(登録商標、明治製菓(株)製、2000単位/ml ペニシリン、2.5 mg/ml ストレプトマイシン含有)を0.2 ml 滴下して縫合し、最後にマイシリンゾル明治を0.25 ml/kg 筋肉注射した。

【0082】手術後5日目と10日目に、尾静脈注射により、対照群には10%DMA-10%HC060生理食塩水を、ジーバルミトイル・ラディシコール投与群には20 mg/ml、30 mg/ml、または60 mg/ml の濃度でジーバルミトイル・ラディシコールを10%DMA-10%HC060 生理食塩水に溶解させた溶液を、それぞれ2ml/kg 投与した。

【0083】手術から14日後、実験に用いたラットをペンタバルビタール(50 mg/kg)で麻酔して10% マイルドホルムで灌流固定を行なった。左右頸動脈を摘出し、10% マイルドホルムで固定後、パラフィン包埋した。

【0084】薄切した組織切片は、ヘマトキシリン-エオジン染色で染色した。染色後、画像解析装置(MRC

#### 製剤例1. カプセル剤

ジーバルミトイル・ラディシコール	100	mg
乳糖	168.3	mg
トウモロコシ澱粉	70	mg
ステアリン酸マグネシウム	1.7	mg
全量	240.0	mg

上記処方の粉末を混合し、20メッシュのふるいを通した後、この粉末340mgを2号ゼラチンカプセルに入れ、カプセル剤とする。

【0090】

【発明の効果】本発明の前記一般式(1)を有するラデ

-600、バイオラッドラボ社)で血管内腔、内膜層面積と中膜層面積を測定し、肥厚の程度は血管内膜と血管中膜の面積比で比較した。

【0085】ジーバルミトイル・ラディシコール投与により、内膜肥厚は顕著に抑制されていた。左頸動脈起始部から1、3、5 mmの部位の内膜層面積の中膜層面積に対する割合を算出した。1 mm、3 mm、5 mm の部位における内膜肥厚減少率は、対照群に対して、ジーバルミトイル・ラディシコール40 mg/kg 投与群では12.2%、12.7%、7.4%、60 mg/kg投与群では52.3%、38.2%、2.6%、120 mg/kg 群では30.0%、49.3%、65.1%であった。

【0086】この結果より、ジーバルミトイル・ラディシコールは、優れた血管再狭窄予防効果を有することが示された。

#### 【0087】試験例1. 細胞毒性

実施例1記載の方法と同様の条件で、細胞の調製及び該細胞の血清不含有培地での培養、さらに、ラディシコール又はジーバルミトイル・ラディシコールを含む高濃度血清培地中での該細胞の培養を24時間行った。その他の条件は実施例1と同様にした。培養終了後、2-(4-ロドフェニル)-3-(4-ニトロフェニル)-5-(2,4-ジスルフォニル)-2H-テトラゾリウム・ナトリウム塩溶液を30μl/ウェルずつ加え、CO<sub>2</sub>インキュベーター内にて37℃で2乃至4時間発色反応を行った。反応終了後、96ウェル・マイクロプレートに100μlずつサンプリングし、650 nm の吸光度を対照にして450 nm での吸光度をマイクロプレートリーダーにて測定した。

【0088】30%の毒性発現濃度は、ラディシコールが12μM、ジーバルミトイル・ラディシコールが331μM以上であった。

【0089】

ィシコールもしくはその誘導体またはその薬理上許容される塩は、血管再狭窄の予防剤として有用である。

【図面の簡単な説明】

【図1】ラット頸動脈の解剖図及びバルーン障害モデル作成図

【図1】

